

UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS

**CARACTERIZAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE,
ANTIMICROBIANA E TOXICIDADE AGUDA DE *Allophylus
edulis* (A. St.-Hil., A. Juss. Cambess&) Hieron. exNiederl (1890)**

CLEIDE ADRIANE SIGNOR TIRLONI

**DOURADOS, MS
2013**

CLEIDE ADRIANE SIGNOR TIRLONI

**CARACTERIZAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE,
ANTIMICROBIANA E TOXICIDADE AGUDA DE *Allophylus edulis*
(A. St.-Hil., A. Juss. Cambess&.) Hieron. ex Niederl (1890)**

Dissertação apresentada à Universidade Federal da Grande Dourados – Faculdade de Ciências da Saúde, para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. EDSON LUCAS DOS SANTOS

Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª KELY PICOLI DE SOUZA

**DOURADOS, MS
2013**

Dedicatória

Dedico este trabalho ao meu esposo Osmar Tirloni, que pacientemente me esperou em todos os sábados, domingos e feriados os quais me fiz ausente das reuniões familiares. E aos meus filhos Angelo Luigi Signor Tirloni e Marina Signor Tirloni que tiveram sua mãe “roubada” em um curto período de sua infância.

A Ina Beatriz Farias dos Santos, que além de babá foi mãe, educadora, “caroneira” de meus filhos quando me fiz ausente.

Agradecimentos

A Deus em primeiro lugar, por ouvir sempre minhas preces, me amparar nos momentos mais difíceis, momentos de dúvidas, incertezas e de angustias. Por oportunizar a minha evolução intelectual ao participar deste grupo de pesquisa científica bem como também evolução moral ao conviver com as pessoas envolvidas na busca do saber;

Ao Prof. Dr. Edson Lucas dos Santos pela confiança, oportunidade e orientação neste trabalho;

A Prof^ª. Dr^ª. Kely Picoli de Souza, pelos ensinamentos, pela coordenação e pela oportunidade de fazer parte de seu grupo de orientados com os experimentos com os animais;

A todos os membros do GEBBAM (Grupo de Estudos de Biotecnologia e Bioprospecção Aplicados ao Metabolismo) em especial pelas alunas de iniciação científica Paola dos Santos da Rocha e Salete Verônica Barros que me acompanharam em todos os experimentos;

A Prof^ª. Dr^ª. Adriana Mari Felipe Mestriner pela colaboração nos testes antimicrobianos.

“... E o seu fruto servirá de alimento e a sua folha de remédio”.

Velho Testamento - Ezequiel, 47:12.

“Enquanto estiver vivo, sinta-se vivo. Se sentir saudades do que fazia, volte a fazê-lo. Não viva de fotografias amareladas. Continue, enquanto todos esperam que desistas. Não deixe que enferruje o ferro que existe em você. Faça com que, em vez de pena, também tenham respeito por você. Quando não conseguir correr através dos anos, trote. Quando não conseguir caminhar. Use uma bengala. Mas nunca se detenha.”

Madre Tereza de Calcutá.

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1 Plantas medicinais	3
2.2 <i>Allophylus edulis</i> (A. St.-Hil., A. Juss. Cambess &.) Hieron. ex. Niederl	4
2.2.1 Características e distribuição geográfica da família e gênero	4
2.2.2 Descrição botânica.....	5
2.2.3 Distribuição geográfica da espécie.....	5
2.2.4 Aspectos econômicos, farmacológicos e químicos	6
2.3 Atividade antioxidante.....	7
2.3.1 Radicais livres, espécies reativas de oxigênio e nitrogênio.....	8
2.3.2 Estresse oxidativo, peroxidação lipídica e morte celular.....	10
2.3.3 Mecanismos de defesa antioxidante: enzimáticos e não enzimáticos.....	11
2.4 Doenças infecciosas.....	12
2.4.1 Infecções bacterianas.....	13
2.4.2 Infecções fúngicas.....	14
2.5 Toxicidade aguda.....	14
3. OBJETIVO GERAL.....	16
3.1 Objetivos específicos.....	16
4. REFERÊNCIAS	17
5. ANEXOS	21

Lista de Figuras

Figura 1: Distribuição da família Sapindaceae no mundo.	4
Figura 2: Imagem dos frutos e das folhas de <i>Allophylus edulis</i>	5
Figura 3: Distribuição de <i>Allophylus edulis</i> na América do Sul.....	6
Figura 4: Reação de um radical com uma espécie não radical. Adaptado de Maxuel e Lip (1997).....	8
Figura 5: Redução tetravalente do oxigênio molecular (O ₂) no processo de respiração celular na mitocôndria até a formação de água. Adaptação de Petronillho (2004).....	9
Figura 6: Resposta celular ao estresse. Adaptado de Braun (2009).....	11
Figura 7: Enzimas antioxidantes intrínsecas. Adaptado de Aitken e Roman (2008).....	11

Lista de Anexos

Anexo 1: Ativos oriundos de plantas medicinais usados na farmacologia clássica.....	21
Anexo 2: Artigo Científico. Atividade antioxidante, antimicrobiana e toxicidade aguda de <i>Allophylus edulis</i>	23
Anexo 3: Autorização do Comitê de Ética em Pesquisa.....	48
Anexo 4: Autorização do Comitê de Ética na Utilização de Animais.....	49

Resumo

A *Allophylus edulis* é uma planta nativa brasileira utilizada por populares e ervateiros da região de Dourados nas bebidas como o chimarrão e o tereré para diversos fins medicinais, entretanto, até o momento são poucos os estudos com esta espécie a toxicidade aguda ainda não foi avaliada. Assim, este trabalho buscou avaliar a atividade antioxidante e antimicrobiana, e investigar a toxicidade aguda dos extratos desta planta. Folhas de *Allophylus edulis* foram utilizadas para preparar os extratos etanólico com etanol 80% (EEAE) e aquoso com água destilada (EAAE). Foram realizadas análises fitoquímicas dos extratos para quantificar os polifenóis e flavonoides totais e avaliar a presença de saponinas. A atividade antioxidante do EEAE e EAAE foi avaliada por ensaio de captura do radical livre 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH), o EEAE foi testado no ensaio da inibição da peroxidação lipídica pela quantificação do malondialdeído (MDA) e ensaio da inibição de hemólise oxidativa em eritrócitos humanos induzida pelo 2,2'-azobis (2-amidinopropano) (AAPH). O perfil antimicrobiano de ambos os extratos foi avaliado frente às bactérias *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* e o fungo *Candida albicans* através das técnicas de difusão em Agar e da determinação da concentração inibitória mínima (CIM) e bactericida mínima (CBM). No teste de toxicidade aguda foram utilizadas 12 ratas *Wistar* pesando em média 226,7 g cada uma. Administrou-se por via oral doses de 2000 e 5000 mg/kg do EEAE. Os resultados obtidos mostraram que o teor de polifenóis e flavonoides totais foram maiores no EEAE do que no EAAE (polifenóis= 337 ± 12 e 205 ± 4 mg de ácido gálico/100 g de extrato seco; flavonoides = 53 ± 7 e 34 ± 4 mg de quercetina / 100 g de extrato seco, respectivamente). Não foi detectada a presença de saponinas nos extratos. O EEAE apresentou maior atividade de sequestro do radical DPPH que o EAAE (IC₅₀ de 17,8 e 45,8 µg/mL, respectivamente). Considerando os melhores resultados do EEAE, seguiu-se os experimentos com este extrato. O EEAE preveniu a peroxidação lipídica dos eritrócitos no período avaliado, apresentou níveis de MDA quatro vezes menor que o controle e foi capaz de inibir a hemólise até os 120 min de ensaio, em todas as concentrações avaliadas. *S. aureus* foi sensível a ambos os extratos resultando em halos de inibição de $20,3 \pm 0,3$ e $17,3 \pm 1,2$ mm para o EEAE e EAAE, respectivamente. O EEAE apresentou CIM e CBM de 150 mg/ml e o EAAE apresentou apenas CIM de 150 mg/ml. Nenhum extrato foi efetivo contra a *E. coli* e *C. albicans*. O EEAE não causou nenhuma morte nas doses testadas. Em suma, os resultados demonstraram a atividade

antimicrobiana e antioxidante dos extratos das folhas da *A. edulis* com indicação de não serem tóxicos.

Abstract

Allophylus edulis is a native plant of Brazil known as “cocum”, “vacum” and “pigeon fruit”. It is popularly used in drinks leisure as “chimarrão” and “tereré” for various diseases. The number of scientific papers that prove their therapeutic action is still scarce, and never been evaluated the toxicity. Thus, this study aimed to evaluate the antioxidant and antimicrobial activity and to estimate acute toxicity of the extracts of this plant. Two extracts was prepared from leaves of *A. edulis*: ethanol extract with 80% ethanol (EEAE) and aqueous extract with distilled water (EAAE). Quantify total polyphenols and flavonoids and evaluate the presence of saponins. The antioxidant activity was evaluated EEAE and EAAE capture assay for free radical 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH), the EEAE was tested in the assay of inhibition of lipid peroxidation by quantification of malondialdehyde (MDA) and the test oxidative inhibition of hemolysis in human erythrocytes induced by 2,2'-azobis (2-amidinopropane) dihydrochloride (AAPH). The antimicrobial profile was evaluated on the bacteria *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* and the fungus *Candida albicans* through the techniques of diffusion in agar, determination of minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal (MBC). Twelve female *Wistar* were used weighing approximately 226,7 grams in the acute toxicity. Doses of the 2000 and 5000 mg / kg of EEAE were administered. The results showed that the content of polifenóis and flavonoid content was higher than in the EEAE and EAAE (polifenóis = 337 ± 12 and 205 ± 4 mg of gálico/100 g dry extract; flavonoids = 53 ± 7 : 34 ± 4 mg of quercetin / 100 g of dry extract, respectively). Was not detected the presence of saponins in the extracts. The EEAE higher activity of DPPH kidnapping the EAAE: (IC₅₀ of 17.8 mg / mL and 45.8 mg / mL, respectively). Considering the best results EEAE, followed experiments with this extract. The EEAE prevented lipid peroxidation of erythrocytes in the study period, showed levels of MDA four times lower than the control and was able to inhibit hemolysis until 120 min test, at all concentrations tested. *S. aureus* was sensitive to both extracts resulting in inhibition zones of 20.3 ± 0.3 mm and 17.3 ± 1.2 mm for EEAE and EAAE, respectively. The EEAE showed MIC and MBC of 150 mg / ml and showed only EAAE MIC of 150 mg / ml. No extract was effective against *E. coli* and *C. albicans*. The EEAE caused no death at the doses tested. In summary, the results demonstrated the antimicrobial and antioxidant activities of the extracts from the leaves of *A. edulis* indicating that they are not toxic.

1. INTRODUÇÃO

A utilização de plantas medicinais para fins terapêuticos em diversas patologias que acometem o homem ocorre há milhares de anos. Os relatos desta utilização são tão antigos quanto à própria humanidade. Em geral, o uso das plantas medicinais é baseado no conhecimento popular, o qual é desenvolvido por grupos culturais que convivem intimamente com a natureza, observando-a de perto no seu dia a dia e explorando suas potencialidades através da experimentação sistemática e constante (Simões et al., 2004).

Historicamente, este conhecimento serve de subsídio para estudos científicos destas plantas que através de diversas ferramentas biotecnológicas são investigadas para a identificação, isolamento e reprodução de substâncias úteis. Exemplos destas substâncias podem ser verificados no Anexo 1 (McClatchey et al., 2009).

Com o advento da química orgânica, porém, ficou reduzido o interesse pelas plantas medicinais como fonte de matéria prima para a bioprospecção de novos fármacos e passou-se a preferir substâncias sintéticas com compostos químicos isolados e mecanismos de ação elucidados. Isto ocorreu principalmente pela facilidade de identificação, obtenção e alteração das estruturas químicas sintéticas (Rates, 2001).

Entretanto, devido aos efeitos colaterais pronunciados destas drogas sintéticas, há persistência de algumas patologias antigas, como as doenças cardíacas, o diabetes, as infecções, o câncer, dentre tantas outras, e as consequências fisiológicas que estas doenças trazem ao indivíduo, percebeu-se que as fontes naturais de compostos químicos úteis na farmacologia são extremamente importantes. Esta importância ocorre principalmente pelo fato das substâncias químicas isoladas a partir produtos naturais apresentarem estruturas químicas privilegiadas, selecionadas por mecanismos evolutivos de milhões de anos e que podem ser menos tóxicas ao homem especialmente quando já são utilizadas empiricamente pelas populações (Calixto, 2005).

Atualmente em alguns países da Ásia e África, 80 % das suas populações ainda utilizam exclusivamente plantas medicinais para a terapia de suas doenças primárias. Em alguns países desenvolvidos 70-80 % das pessoas fazem uso de algum tipo de medicina alternativa ou complementar além do uso de medicamentos convencionais (WHO, 2008). Dentre todas as substâncias prescritas ao redor do mundo 25-30 % são derivadas de produtos naturais (plantas medicinais, microrganismos e animais) e 50 % das drogas

sintéticas tiveram os seus protótipos originados de ativos isolados de plantas. Das 252 drogas consideradas básicas e essenciais pela Organização Mundial de Saúde 11 % delas têm sua origem exclusiva nas plantas medicinais (Rates, 2001).

Nas últimas décadas o Brasil vem se destacando em número de publicações científicas neste assunto (Calixto, 2005), mesmo assim inúmeras espécies nativas da flora brasileira necessitam ser investigadas (Simões et al., 2004). Estudos científicos destas espécies são necessários para validar o seu uso popular, comprovar sua eficácia terapêutica, verificar possíveis efeitos tóxicos e possibilitar a identificação e isolamento de novas substâncias com potencial farmacológico. Adicionalmente, estes estudos podem contribuir para a conservação destas espécies, bem como para a conservação dos ecossistemas nos quais elas estão inseridas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Plantas medicinais

Estima-se que a quantidade de plantas existentes no planeta seja em torno de 250-500 mil espécies. Juntos os países latino-americanos possuem grande parte desta biodiversidade. Só o Brasil possui de 20-22% de todos os microrganismos e plantas existentes. No entanto, estima-se que mais de 25 mil espécies de plantas brasileiras ainda não tenham sido objeto de investigação científica, menos que 5% destas plantas tenham sido estudadas fitoquimicamente e uma quantidade ainda menor avaliada sob os aspectos biológicos (Calixto, 2005; Cunha, 2005; Simões et al., 2004).

Apesar disto, a população brasileira faz uso empírico de muitas plantas medicinais, mesmo antes dessas espécies serem avaliadas biologicamente. Muitas dessas espécies são exóticas, geralmente de origem mediterrânea, como por exemplo, a melissa (*Melissa officinalis* L.), o funcho (*Foeniculum vulgare* Mill), a arruda (*Ruta graveolens* L.) e a camomila (*Chamomilla recutita* L) (Simões et al., 2004). Por outro lado, várias espécies nativas também têm sido empregadas pela população brasileira, cujo conhecimento sobre as mesmas foi desenvolvido pelas comunidades indígenas e caboclas do país como a carqueja (*Baccharis*), a pata de vaca (*Bauhinia*) e a espinheira - santa (*Maytenus*) (Petrovick et al., 1999; Simões et al., 2004).

Obter informações junto à população constitui estratégia importante para a investigação das plantas medicinais. Dados da literatura revelam que a probabilidade de encontrar atividade biológica em plantas medicinais através dos dados etnofarmacológicos é muito maior do que quando as plantas são escolhidas ao acaso (Rates, 2001). Das substâncias puras isoladas a partir de plantas medicinais pela indústria química farmacêutica, cerca de 80 % foram a partir das recomendações do uso popular (Calixto, 2005)

Reconhece-se desta forma o valor do conhecimento empírico como subsídio para a geração de conhecimento científico. Este conhecimento possibilita o desenvolvimento de novos estudos com plantas medicinais, especialmente das espécies nativas, sendo possível evidenciar propriedades terapêuticas e a descoberta de substâncias promissoras que podem ser usadas para a produção de fármacos úteis na assistência à saúde.

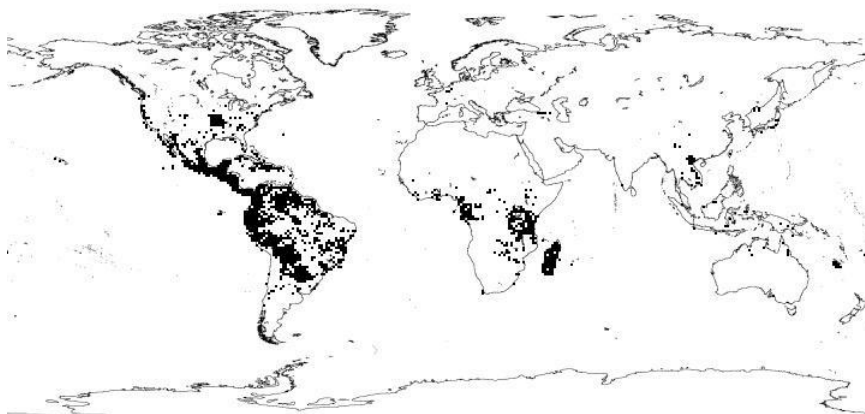
A *Allophylus edulis* é uma planta medicinal que faz parte da flora nativa brasileira, utilizada empiricamente nas bebidas como o chimarrão e o tereré para diversos fins medicinais por populares e ervateiros da região de Dourados, contudo ainda não foram avaliadas cientificamente as propriedades biológicas e toxicológicas das suas folhas.

2.2 *Allophylus edulis* (A. St.-Hil., A. Juss. Cambess&) Hieron. ex. Niederl

2.2.1 Características e distribuição geográfica da família e gênero

A família Sapindaceae é representada por arbustos, árvores, lianas lenhosas ou herbáceas. As suas espécies possuem folhas alternas, opostas, geralmente compostas e raramente simples. O fruto é do tipo cápsula, baga, drupa ou sâmara. As sementes são globosas, comprimidas, com ou sem arilo. Esta família distribui-se pela América do Norte, América Central, América do Sul, África e Ásia (Fig. 1), compreende cerca de 140 gêneros e 1600 espécies.

O gênero *Allophylus* L. é um dos maiores da família. Está representado por cerca de 255 espécies. Destas 12 estão presentes na América Central e 37 na América do Sul. No Brasil foram identificados 24 gêneros e cerca de 40 espécies de *Allophylus* (Souza e Lorenzi, 2005).



Fonte: www.tropicos.org

Figura 1: Distribuição da família Sapindaceae no mundo.

2.2.2 Descrição botânica

A espécie *Allophylus edulis* (*A. edulis*) possui sinonímia botânica *Allophylus edulis* (A.ST.-HILL., Cambess. & A. Juss.) RADLK e *Schmidelia edulis* (A. St.-Hil.A. Juss. & Cambess) (MBG, 2012). É uma árvore de porte médio podendo chegar a 7 m de altura, suas folhas são alternadas, pecioladas e trifolioladas. Seus frutos são pequenos, vermelhos e adocicados (Longhi, 1995; Lorenzi, 1992).

É uma planta nativa brasileira, não endêmica, conhecida popularmente pelo nome de “chal-chal”, “fruto-do-pombo”, “vacunzeiro” e “murta vermelha” (Lorenzi, 1992). No sudeste é chamada de “fruta-de-paraó” e no sul é chamada de “vacum” (Somner et al, 2010). Na região de Dourados, MS e na fronteira com o Paraguai é chamada de “cocum” (Alves et al., 2008)(Figura 2).

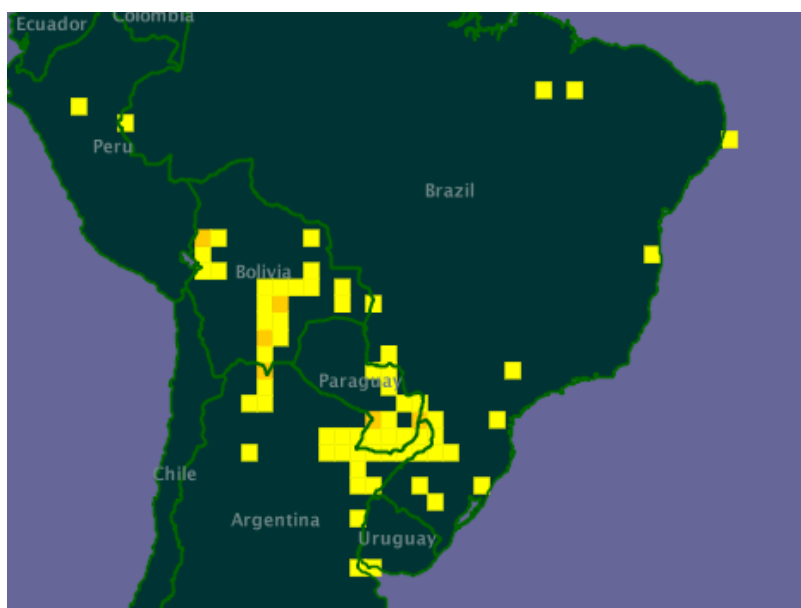


Fonte: www.tropicos.gov.br

Figura 2: Imagem dos frutos e das folhas de *Allophylus edulis*

2.2.3 Distribuição geográfica da espécie

Esta espécie encontra-se na América do Sul em países como a Colômbia, Peru, Bolívia, Paraguai, Uruguai, Argentina e Brasil. No Brasil (Fig. 3) distribui-se nos estados do Ceará, Bahia, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul (Alves et al., 2008; GBIF, 2012).



Fonte: www.gbif.org

Figura 3: Distribuição de *Allophylus edulis* na América do Sul

2.2.4 Aspectos econômicos, farmacológicos e químicos

A *A. edulis* é importante economicamente podendo ser utilizada como madeira na marcenaria e na arborização de cidades (Abreu et al., 2005; Seneme et al., 2006). É uma planta que tem pouca exigência quanto às características de solo, produz grande quantidade de frutos comestíveis apreciados por animais silvestres que se encarregam na dispersão de suas sementes (Lorenzi, 1992).

Os frutos maduros são adocicados, comestíveis e usa-se popularmente para confeccionar uma bebida fermentada conhecida por “chicha” (Abreu, 2005). Estudos já demonstraram a atividade antioxidante, anticolinesterásica e citotóxica dos frutos (Umeo et al., 2011). Suas folhas são usadas popularmente como anti-diarréico (Alves et al., 2008), anti-inflamatório e anti-hipertensivo (Korbes, 1995). Ervateiros e populares da região da Dourados e da região de fronteira com o Paraguai utilizam as folhas secas e trituradas nas bebidas típicas regionais como o chimarrão e o tereré para diversos fins, tais como: digestivo, emagrecedor e anti-úlcera (Alves et al., 2008). A literatura também descreva a

atividade genotóxica (Yajia et al., 1999) e a capacidade repelente contra insetos de *A. edulis* (Castillo et al., 2009).

Quanto à composição química de *A. edulis* já foi identificado a presença de compostos fenólicos tais como os alcaloides, flavonoides (antraquinonas e naftoquinonas) e óleos essenciais (esteroides e triterpenoides) (Bandoni et al., 1972; Yajia et al., 1999). Diaz et al. (2008) isolaram do extrato etanólico das folhas o composto químico *L*-quebrachitol e sugeriram sua relação com a atividade antidiabética relatada pela população. Estudos biológicos realizados com *L*-quebrachitol provindo de outras espécies demonstraram atividade citoprotetora, antioxidante (Nobre Junior et al., 2006) e gastroprotetora (Olinda et al., 2008).

Outras espécies de *Allophylus* já foram investigadas cientificamente quanto a algumas atividades biológicas, tais como *Allophylus serratus*: antiulcerogênica (Dharmani et al., 2005) e antiosteoporótica (Kumar et al., 2010); *Allophylus cobbe*: atividade nematicida e inseticida (Jayasinghe et al., 2003) e *Allophylus rubifolius*: atividade antioxidante (Marwah et al., 2007).

Apesar de a *Allophylus edulis* ser utilizada popularmente, haver a descrição prévia de constituintes químicos importantes e ter a indicação de atividades biológicas, estudos científicos desta espécie são escassos. As atividades antimicrobiana e antioxidante de suas folhas e a toxicidade aguda em animais até então não haviam sido investigadas.

2.3 Atividade antioxidante

Diversas patologias humanas são desencadeadas pelo estresse oxidativo que ocorre a partir do desequilíbrio entre a produção de agentes oxidantes, como os radicais livres (RL) e as espécies reativas (ERs) de oxigênio (ERO) e nitrogênio (ERN), e o sistema antioxidante de defesa do organismo. Apesar da fisiopatologia do estresse oxidativo não estar bem estabelecida várias situações como envelhecimento, doenças infecciosas e inflamatórias, uso de substâncias químicas como cigarro e álcool e radiações solares podem aumentar a sua produção no organismo, e o dano resultante tem sido implicado em patologias como a resistência à insulina, diabetes, obesidade, formação de tumores dentre outras (Braun, 2009; Giacaglia et al., 2010).

Uma melhor compreensão dos mecanismos responsáveis pela geração e reatividade dos RL e ERs pode desvendar novas estratégias de intervenção, acarretando redução dos danos associados.

2.3.1 Radicais livres, espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio

Os radicais livres (RL) são definidos como qualquer átomo ou molécula energeticamente instável que possuem elétrons desemparelhados em sua órbita. Essas substâncias tendem a captar elétrons de outros pares de elétrons. Quando um RL reage com um composto não radical, outro RL pode ser formado, assim, a presença de um único radical pode iniciar uma sequência de reações em cadeia de transferência de elétrons e formação de novos radicais (Figura 4) (Halliwell, 1992; Maxwell and Lip, 1997).

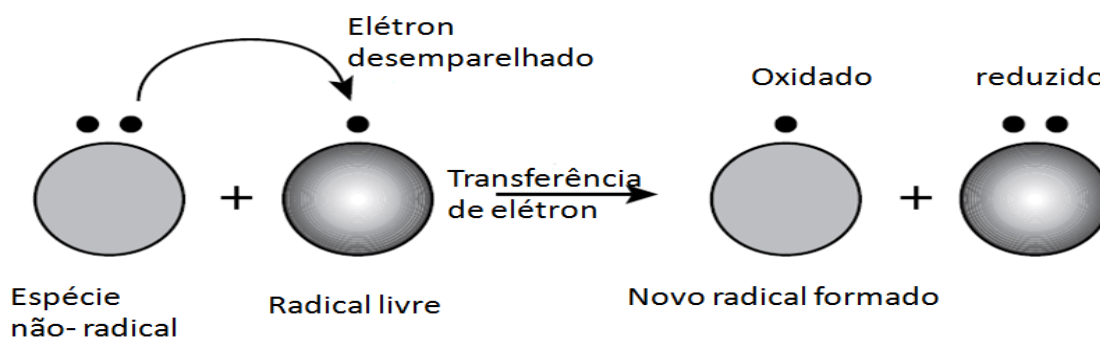


Figura 4: Reação de um radical com uma espécie não radical. Adaptado de Maxwell e Lip (1997).

Os eventos subsequentes da formação de RL oriundos de elementos não radicais dependerão da reatividade do novo radical formado. Se este radical for altamente reativo novas moléculas alvo serão atacadas e ocorrerá a formação de novos radicais e a propagação de uma reação em cadeia, se o alvo for uma espécie antioxidante o radical resultante terá baixa reatividade e a cadeia de propagação de radicais será quebrada (Maxwell and Lip, 1997).

Os RL são oriundos de muitos elementos, mas nos sistemas biológicos, os RL que tem maior importância são os provindos do oxigênio (espécies reativas de oxigênio- ERO) e do nitrogênio (espécies reativas do nitrogênio- ERN)(Burton and Jauniaux, 2011).

O termo ERs é aplicado para espécies reativas oriundas do oxigênio (O_2) e do nitrogênio (N). Em condições fisiológicas do metabolismo celular aeróbio o O_2 sofre redução tetravalente com aceitação de quatro elétrons formando a molécula de água (H_2O), porém o oxigênio tem uma tendência a receber um elétron de cada vez formando produtos intermediários altamente reativos como o ânion superóxido (O_2^-), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxila (OH^\cdot) conforme ilustrado na figura 5 (Halliwell, 1992).

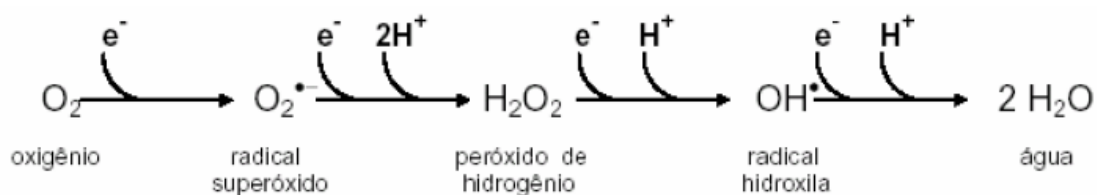


Figura 5: Redução tetravalente do oxigênio molecular (O_2) no processo de respiração celular na mitocôndria até a formação de água. Adaptação de Petronillho (2004).

Outras substâncias são capazes de produzir as ERO além do O_2 , porém em menor quantidade. Como exemplo pode-se citar os íons ferro (Fe^{2+}) e cobre (Cu^{2+}) que também geram o radical hidroxil (OH^\cdot) (Burton and Jauniaux, 2011; Maxwell and Lip, 1997).

O complexo fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NADPH) oxidase também é capaz de gerar ERO. Células fagocíticas como macrófagos e neutrófilos requerem esse complexo enzimático associado à membrana/fagossoma para gerar O_2^- e H_2O_2 que subsequentemente são usados para danificar e matar organismos patogênicos (Bae et al., 1997; Giacaglia et al., 2010).

Outra importante fonte de radicais livres no organismo humano é o nitrogênio(N), através do qual são geradas as espécies reativas de nitrogênio (ERN), representado pelo óxido nítrico (NO^\cdot), dióxido de nitrogênio (NO_2), peróxidonitrito ($ONOO^-$) e as nitrosaminas (HNO_2) (Agarwal et al., 2012; Burton and Jauniaux, 2011).

Ainda outras fontes são capazes de gerar as ER como a hipóxia nos tecidos, a autoxidação de moléculas como a glicose, as proteínas e os lipídeos e fontes exógenas

como o cigarro, a poluição e as radiações solares (Blokhina et al., 2003; Maxwell and Lip, 1997).

É essencial o equilíbrio entre a produção de ER e a sua eliminação pelo organismo, porém quando ocorre um desequilíbrio significativo entre a produção das ER e a capacidade das defesas antioxidantes em eliminá-las ocorre estresse oxidativo (Burton and Jauniaux, 2011).

2.3.2 Estresse oxidativo, peroxidação lipídica e morte celular

O estresse oxidativo pode levar a um dano celular através de alterações do DNA celular, bem como a oxidação de proteínas e lipídeos de membrana. A peroxidação lipídica (lipoperoxidação) é um processo contínuo, os ácidos graxos poli-insaturados das membranas celulares são muito suscetíveis a peroxidação podendo levar a alterações na estrutura e na permeabilidade da mesma (Blokhina et al., 2003; Maxwell and Lip, 1997). A decomposição de hidroperóxidos da membrana leva a formação de aldeídos tóxicos como o MDA que estão envolvidos em diversos processos patológicos associados ao estresse oxidativo em células e tecidos. O MDA está implicado na indução da proliferação, apoptose e ativação de vias de sinalização celular (Bochkov et al., 2010).

Segundo Halliwell (1992) a morte celular ocasionada pelo estresse oxidativo ocorre devido a fatores como: alteração da permeabilidade seletiva da membrana celular; mutações gênicas; oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) acelerando o depósito de colesterol na parede das artérias; acúmulo de resíduo químico proveniente da peroxidação lipídica como o MDA, dano aos componentes da matriz extracelular como o colágeno e elastina e por fim uma desorganização do equilíbrio celular.

Ainda outros fatores podem contribuir para o aumento do estresse oxidativo celular como, por exemplo, no exercício físico aumentado onde ocorrem situações de metabolismo intenso e atividade mitocondrial elevada, contribuindo para a morte celular (Fig. 6) (Agarwal et al., 2012; Braun, 2009).



Figura 6: Resposta celular ao estresse. Adaptado de Braun (2009).

2.3.3 Mecanismos de defesa antioxidante: enzimáticos e não enzimáticos

A manutenção do equilíbrio entre a produção das ER e a sua eliminação ocorre devido a uma série de enzimas fisiológicas responsáveis pela sua degradação. As enzimas responsáveis pela inativação da ERO são a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT) e a glutatinoxidase (GPX)(Fig. 7) (Aitken and Roman, 2008).

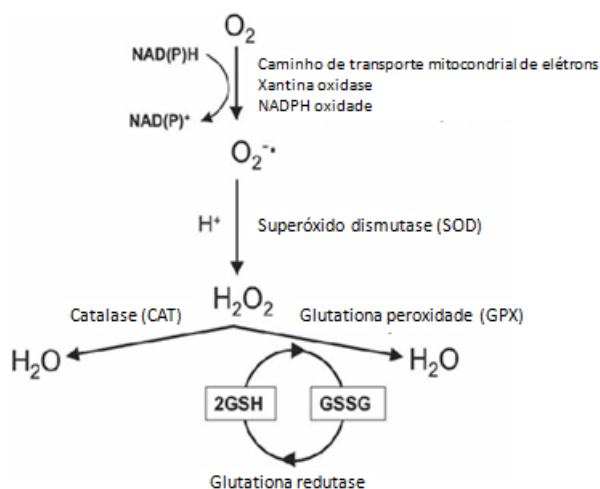


Figura 7: Enzimas antioxidantes intrínsecas. Adaptado de Aitken e Roman (2008).

Além do sistema antioxidante enzimático endógeno existem várias outras moléculas antioxidantes. Como exemplo de moléculas sintéticas e de moléculas providas da alimentação que apresentam a capacidade de eliminar as ER, podemos citar o zinco, o selênio, o ácido ascórbico (vitamina C), o tocoferol (vitamina E), o betacaroteno e caroteno e a glutatona (Agarwal et al., 2012; Blokhina et al., 2003).

A vitamina C, é caracterizada como uma vitamina essencial ao organismo humano, pois não somos capazes de sintetizá-la, sendo necessária sua ingestão através da dieta. Conhece-se sua capacidade redox, sendo capaz de reduzir e neutralizar as ER (Halliwell, 1992).

É crescente a preocupação com patologias ligadas ao estresse oxidativo, motivo pelo qual vem sendo desenvolvidos estudos a fim de proporcionar entendimento e avanços no assunto. Além dos estudos com antioxidantes clássicos é crescente o interesse por investigações de outras fontes de antioxidantes, principalmente daqueles provindo de fontes naturais presentes em plantas medicinais. Estas plantas apresentam uma diversidade de compostos químicos que possuem efeitos antioxidantes protetores, tais como: compostos fenólicos (taninos, flavonoides), os terpenos, os alcaloides dentre outros que estão presentes em abundância nas mesmas (Blokhina et al., 2003).

2.4 Doenças infecciosas

Diversas patologias são provocadas por microrganismos, que apesar de muitas vezes participarem da microbiota do corpo humano, podem provocar sérias patologias. As doenças infecciosas são ainda uma grande preocupação, principalmente em países subdesenvolvidos. Segundo a Organização Mundial de Saúde 58 % das mortes de crianças abaixo de cinco anos de vida que ocorreram em 2010 foram devido à doenças infecciosas (WHO, 2011). Mesmo com o advento de novos antibióticos e vacinas, as doenças infecciosas continuam a ser um desafio aos profissionais de saúde. Nos períodos de 2000 a 2007 as internações hospitalares nas regiões norte e nordeste do Brasil por este tipo de doença representaram 15 % do total das internações (MS, 2008).

Diversos fatores contribuem para as altas taxas das doenças causadas pelos microrganismos, são eles: uso abusivo de antimicrobianos, globalização e disseminação rápida de patógenos, condições de vida ruins, paciente imunodeprimidos e ambientes com aglomerações de pessoas (Braun, 2009; Koneman et al., 2001).

Uma definição ampla de infecção inclui necessariamente a presença e a multiplicação de microrganismos, tais como bactérias, fungos, protozoários e vírus em um hospedeiro vivo (Koneman et al., 2001).

2.4.1 Infecções bacterianas

As bactérias são formadas por várias estruturas, porém a membrana plasmática e a parede celular são estruturas essenciais a estes microrganismos. A parede celular é uma estrutura externa à membrana, está presente na maioria das bactérias, e é uma estrutura rígida e extremamente resistente (Braun, 2009; Chambers, 2001).

As diferenças de permeabilidade da parede celular diferenciam as bactérias quanto à sua coloração e quanto à sua resistência aos agentes antimicrobianos. As bactérias gram-positivas que se coram de azul pelo corante de Gram, apresentam uma parede celular espessa, enquanto que as gram-negativas que se coram de vermelho pelo mesmo corante, apresentam uma parede celular mais fina, porém em dupla camada. Quanto à virulência, as bactérias gram-negativas apresentam a endotoxina, o lipopolissacarídeo, mais virulento e patogênico que a exotoxina, ac. lipotecóico, das gram-positivas. A *Staphylococcus aureus* e a *Escherichia coli*, gram positiva e gram negativa respectivamente, são exemplos de bactérias que causam preocupação ao homem (Koneman et al., 2001, Neu and Gootz, 1996).

As bactérias da espécie *Staphylococcus aureus* fazem parte da microbiota da pele e das mucosas humana, sendo os agentes mais comuns de infecções piogênicas como foliculite e furúnculos, entre outros (Braun, 2009). Além das infecções piogênicas, podem causar intoxicações alimentares e tem se destacado nas infecções hospitalares devido a sua alta versatilidade em adquirir resistência aos antimicrobianos (Chambers, 2001).

A *Escherichia coli* é a espécie mais isolada nos laboratórios clínicos e associada a diversas patologias do trato urinário feminino. Por ser um bacilo comum da microbiota humana causa cerca de 80 a 85% das cistites e pielonefrites femininas (Horvath et al., 2012).

2.4.2 Infecções fúngicas

Os fungos apresentam uma estrutura celular mais complexa que as bactérias, sua parede celular é mais rígida, e apresentam muitas vezes características semelhantes à dos hospedeiros, o que os tornam mais resistentes e de difícil tratamento farmacológico com terapêuticas mais tóxicas ao hospedeiro. Os fungos patogênicos que causam infecções em humanos possuem características que permitem uma classificação em quatro grupos de acordo com os tecidos primários que colonizam: agentes fúngicos que causam infecções superficiais, infecções cutâneas, subcutâneas e sistêmicas (Braun, 2009).

A *Candida albicans* é uma das espécies mais prevalentes das infecções fúngicas, podendo ser fatal em pacientes imunocomprometidos. As candidiases são frequentemente relacionadas como causa de infecções micóticas agudas, subagudas e crônicas, podendo ser localizadas na pele, cavidade oral, unhas, mucosas, órgãos internos e eventualmente causando septicemia, endocardite e meningite (Braun, 2009; Ribeiro et al., 2004).

A pesquisa de novos agentes antimicrobianos, principalmente aqueles oriundos de produtos naturais, bem como moléculas naturais que apresentem a capacidade de inibir o crescimento ou matar esses microrganismos é necessária. As moléculas naturais apresentam estruturas químicas complexas importantes para as interações específicas na inibição dos microrganismos e poderão apresentar menores efeitos colaterais do que as drogas sintéticas existentes na terapêutica atual.

2.5 Toxicidade aguda

A opinião internacional e as agências reguladoras de produtos farmacêuticos preconizam à necessidade de testes toxicológicos satisfatórios antes de se administrar qualquer substância em humanos. Estudos toxicológicos em modelos animais adequados são comumente utilizados para verificar possível risco à saúde. Esta é a etapa inicial para a série de estudos que devem ser realizados. Os testes de toxicidade aguda fornecem informações preliminares sobre a natureza tóxica de materiais os quais não se tem nenhuma informação ainda sobre a possível toxicidade (Asare et al., 2011). Apesar da *A. edulis* ser largamente utilizada pela população de Dourados até o momento não foi descrito na literatura estudos da toxicidade aguda desta espécie.

Neste contexto de busca por agentes naturais para tratar as diversas patologias humanas inclui-se a investigação do potencial antimicrobiano e antioxidante de *Allophylus edulis*. Foi avaliada a toxicidade aguda desta espécie para garantir maior segurança de seu uso pela população. O estudo de espécies brasileiras possibilita a valorização de nossa flora ressaltando a necessidade de conservação destas espécies e conseqüentemente do ecossistema no qual estão inseridas.

3. OBJETIVO GERAL

Avaliar o potencial antioxidante, antimicrobiano e a toxicidade aguda dos extratos das folhas de *Allophylus edulis* (A. St.-Hil., A. Juss. Cambess&.) Hieron. ex. Niederl.

3.1 Objetivos específicos

Realizar a dosagem de polifenóis e flavonoides totais e avaliar qualitativamente a presença de saponinas dos extratos EAAE e EEAE;

Avaliar o potencial antioxidante dos extratos EAAE e EEAE;

Verificar o efeito protetor do EEAE na peroxidação lipídica e na hemólise induzida em eritrócitos;

Caracterizar a atividade antimicrobiana dos extratos EAAE e EEAE;

Caracterizar a toxicidade aguda do EEAE.

4. REFERÊNCIAS

- Abreu, D.C.A., Nogueira, A.C., Medeiros, A.C. de S., 2005. Caracterização morfológica de frutos, sementes e germinação de *Allophylus edulis* (St.-Hil) Radlk. (Sapindaceae). *Revista Brasileira de Sementes* 2, 59-66.
- Agarwal, A., Aponte-Mellado, A., Premkumar, B.J., Shaman, A., Gupta, S., 2012. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reproductive Biology Endocrinology* 10, 49-132.
- Aitken, R.J., Roman, S., 2008. Antioxidant Systems and Oxidative Stress in the Testes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 1, 15-24.
- Alves, E.O.M., Soares, T.S., Vieira, M. do Carmo., Silva, C.B., 2008. Levantamento etnobotânico e caracterização de plantas medicinais em fragmentos florestais de Dourados, MS. *Ciência e Agrotecnologia* 32, 651-658.
- Asare, G.A., Addo, P., Bugyei, K., Gyan, B., Adjei, S., Otu-Nyarko, L.S., Wiredu, E.K., Nyarko, A., 2011. Acute toxicity studies of aqueous leaf extract of *Phyllanthus niruri*. *Interdisciplinary Toxicology* 4, 206-210.
- Bae, Y.S., Kang, S.W., Seo, M.S., Baines, I.C., Tekle, E., Chock, P.B., Rhee, S.G., 1997. Epidermal growth factor (EGF)-induced generation of hydrogen peroxide. Role in EGF receptor-mediated tyrosine phosphorylation. *Journal of Biological Chemistry* 272, 217-221.
- Bandoni, A.L.M., Rondina, R.V.D., Coussio, J.D., 1972. Survey of Argentine medicinal plants. *Folklore and phytomedicine screening. Lloydia* 35, 69-80.
- Blokhina, O., Virolainen, E., Fagerstedt, K.V., 2003. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. *Ann Botany* 91, 179-194.
- Bochkov, V.N., Oskolkova, O.V., Birukov, K.G., Levonen, A.L., Binder, C.J., Stockl, J., 2010. Generation and biological activities of oxidized phospholipids. *Antioxidants and Redox Signaling* 12, 1009-1059.
- Braun, C.A.A., 2009. *Fisiopatologia: Alterações funcionais na saúde humana. Artmed* 1, 123-147.
- Burton, G.J., Jauniaux, E., 2011. Oxidative stress. *Best Practice Research Clinical. Obstetrics Gynaecology* 25, 287-299.
- Calixto, J.B., 2005. Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America: A personal view. *Journal of Ethnopharmacology* 100, 131-134.
- Castillo, L., Gonzalez-Coloma, A., Gonzalez, A., Diaz, M., Santos, E., Alonso-Paz, E., Bassagoda, M.J., Rossini, C., 2009. Screening of Uruguayan plants for deterrent activity against insects. *Industrial Crops and Products* 29, 235-240.

Chambers, H.F., 2001. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerging Infectious Diseases* 7, 178-182.

Cunha, A.P., 2005. Aspectos Históricos sobre Plantas Medicinais, seus Constituintes Activos e Fitoterapia. *Esalq- USP*, 1-6.

Dharmani, P., Mishra, P.K., Maurya, R., Singh Chauhan, V., Palit, G., 2005. *Allophylus serratus*: a plant with potential anti-ulcerogenic activity. *Journal of Ethnopharmacol* 99, 361-366.

Diaz, M., Gonzalez, A., Castro-Gamboa, I., Gonzalez, D., Rossini, C., 2008. First record of L-quebrachitol in *Allophylus edulis* (Sapindaceae). *Carbohydrate Research* 343, 2699-2700.

Giacaglia, L.R., Silva, M.E.R. da, Santos, R.F., 2010. *Tratado de Síndrome Metabólica*. Roca, 167.

Global Biodiversity Information Facility (GBIF), 2012.

Halliwell, B., 1992. Reactive oxygen species and the central nervous system. *Journal of Neurochemistry* 59, 1609-1623.

Horvath, D.J., Dabdoub, S.M., Li, B., Vanderbrink, B.A., Justice, S.S., 2012. New paradigms of urinary tract infections: Implications for patient management. *Indian Journal of Urology* 28, 154-158.

Jayasinghe, U.L., Kumarihamy, B.M., Bandara, A.G., Waiblinger, J., Kraus, W., 2003. Antifeedant activity of some Sri Lankan plants. *Natural Product Research* 17, 5-8.

Koneman, E.W.A., Janda, W.M.; Scherekenberguer, P.C., Winn, P.C., Junior, W.C., 2001. *Diagnóstico microbiológico: Texto e Atlas* 5, 29-35.

Korbes, V.C., 1995. Plantas medicinais. *Grafit* 48, 101-120.

Kumar, M., Rawat, P., Dixit, P., Mishra, D., Gautam, A.K., Pandey, R., Singh, D., Chattopadhyay, N., Maurya, R., 2010. Anti-osteoporotic constituents from Indian medicinal plants. *Phytomedicine* 17, 993-999.

Longhi, R.A., 1995. *Livro das árvores: árvores e arvoretas do sul*. L&m, 174.

Lorenzi, H., 1992. *Árvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil*. Nova Odessa: Plantarum, 368.

Marwah, R.G., Fatope, M.O, Mahrooqi, R.A., Varma, G.B., Abadi, H.A., 2007. Antioxidant capacity of some edible and wound healing plants in Oman. *Food and Chemistry* 101, 465-470.

Maxwell, S.R., Lip, G.Y., 1997. Free radicals and antioxidants in cardiovascular disease. *British Journal of Clinical Pharmacology* 44, 307-317.

Ministério da Saúde (MS), 2008. Doenças infecciosas e parasitárias. Guia de bolso, 347.

McClatchey, W.C., Mahady, G.B., Bennett, B.C., Shiels, L., Savo, V., 2009. Ethnobotany as a pharmacological research tool and recent developments in CNS-active natural products from ethnobotanical sources. *Pharmaceutical Therapy* 123, 239-254.

Neu, H.C., Gootz, T.D., 1996. Antimicrobial Chemotherapy. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7627>.

Nobre Junior, H.V., Cunha, G.M., Moraes, M.O., Luciana, M.F., Oliveira, R.A., Maia, F.D., Nogueira, M.A., Lemos, T.L., Rao, V.S., 2006. Quebrachitol (2-O-methyl-L-inositol) attenuates 6-hydroxydopamine-induced cytotoxicity in rat fetal mesencephalic cell cultures. *Food and Chemical Toxicology* 44, 1544-1551.

Olinda, T.M., Lemos, T.L., Machado, L.L., Rao, V.S., Santos, F.A., 2008. Quebrachitol-induced gastroprotection against acute gastric lesions: role of prostaglandins, nitric oxide and K⁺ ATP channels. *Phytomedicine* 15, 327-333.

Petronilho, F.C., 2004. Avaliação da atividade antioxidante de *Cecropia glasioui* Sneth. UNESC, 94.

Petrovick, P.R., Marques, L.C., De Paula, I.C., 1999. New rules for phytopharmaceutical drug registration in Brazil. *Journal of Ethnopharmacology* 66, 51-55.

Rates, S.M.K., 2001. Plants as source of drugs. *Toxicon* 39, 603-613.

Ribeiro, E.L., Guimarães, R.N., Inácio, M.C.C., Ferreira, W.M., Cardoso, C.G., da Silva Dias, S.M., Navaes, P.L.F., 2004. Aspectos das leveduras de *Candida* vinculadas as infecções nosocomiais. *Newslab* 64, 106-127.

Seneme, A.M., Possamai, E., Schuta, L.R., 2006. Germinação e sanidade de sementes de vacum (*Allophylus edulis*). *Revista Ceres* 53, 106-117.

Simões, C.M., Gosman, G., Mello, J.C.P., Mentz, L.A., Petrovick, P.R., 2004. Farmacognosia da planta ao medicamento. Editora URGs 5, 1102.

Somner, G.V., Ferrucci, M.S., Acevedo-Rodríguez, P., 2010. *Allophylus* in Lista de Espécies da Flora do Brasil.

Souza, V.C., Lorenzi, H., 2005. Botânica sistemática: guia ilustrado para identificação das famílias de angiospermas da flora brasileira, baseado no APG II. Nova Odessa, 640p.

Umeo, S.H., Ito, T.M., Yokota, M.E., Romagnolo, M.B., Laverde-Junior, A., 2011. Avaliação das propriedades antioxidantes, anticolinesterásicas e citotóxicas dos frutos de *Allophylus edulis* (A.St.-Hil., Cambess. & A. Juss.) Radlk. (Sapindaceae). *Arquivo de Ciência e Saúde* 15, 167-171.

World Health Organization (WHO), 2011. Causes of child mortality for the year 2010.

World Health Organization (WHO), 2008. Traditional Medicine, Fact sheet 134.

Yajia, M.E., Martí, D.A., Bidau, A.G., Amat, A.G., Silvestroni, A., 1999. Genotoxicity evaluation of *Allophylus edulis* (Camb.) Radlk. (Sapindaceae) aqueous extract. *Acta Horticulturae* 501, 31-35.

5. ANEXOS

5.1 Anexo 1: Ativos oriundos de plantas medicinais usados na farmacologia clássica

Planta medicinal	Moléculas ativas	Ação farmacológica
<i>Atropa belladonna</i> L. <i>Brugmansia aurea</i> <i>Datura stramonium</i> <i>Mandragora officinalis</i>	Atropina	Dilatador da pupila ocular
<i>Camellia sinensis</i> (L.) <i>Coffea arabica</i> L. <i>Coffea canephora</i> <i>Coffea liberica</i> <i>Cola acuminata</i> <i>Cola anomala</i> K. Schum. W. Africa <i>Ilex guayanaensis</i> Loes. <i>Ilex paraguariensis</i> A. St.-Hil. <i>Ilex vomitoria</i> Aiton	Cafeína	Estimulante do Sistema Nervoso Central
<i>Papaver somniferum</i>	Codeína	Analgésico
<i>Ephedra nevadensis</i> <i>Ephedra sinica</i>	Efedrina	Estimulante do SNC
<i>Atropa belladonna</i> L. <i>Brugmansia aurea</i> L. <i>Datura metel</i> L. <i>Datura stramonium</i> L. <i>Hyoscyamus niger</i> L. <i>Mandragora officinalis</i> L.	Escopolamina	Depressor e eufórico do SNC
<i>Claviceps purpurea</i>	Ergotamina	Alívio da enxaqueca
<i>Ginkgo biloba</i> L.	Ginkgolides, bilobalide	Melhora da memória e concentração
<i>Atropa belladonna</i> L. <i>Hyoscyamus niger</i> L. <i>Mandragora officinalis</i> L.	Hiocinamina	Depressor e eufórico do SNC
<i>Papaver somniferum</i> L.	Morfina	Analgésico
<i>Amanita muscaria</i> (L.)	Muscimol	Sedativo
<i>Amanita muscaria</i> (L.)	Muscarina	Disforia
<i>Pilocarpus jaborandi</i>	Pilocarpina	Agonista dos receptores muscarínicos
<i>Physostigma venenosum</i>	Fisostignina	Anticolinesterásico
<i>Rauwolfia serpentina</i>	Reserpina	Antipsicótico
<i>Salix alba</i> L. Europe <i>Spiraea</i> spp. Eurasia & NA	Salicilina, Salicílico	Ac. Analgésico

Fonte: Adaptado de McClatchey et al., 2009.

5.2 Anexo 2: Artigo científico

O artigo científico descrito neste item será submetido à revista “Jornal de etnofarmacologia” e as normas para submissão neste periódico encontram-se disponíveis no endereço eletrônico: http://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/506035/authorinstructions.

Escopo da revista: a revista de etnofarmacologia publica artigos originais de descrição e investigação experimental dos ativos biológicos de substâncias vegetais e animais utilizados na medicina tradicional das culturas passadas e presentes. Na revista serão publicados artigos interdisciplinares com uma abordagem etnofarmacológica, etnobotânica ou etnoquímica no estudo de plantas medicinais. Relatórios de estudos de campo antropológicos e etnobotânicos estão dentro do escopo da revista. Estudos envolvendo mecanismos de ação farmacológicos e toxicológicos terão prioridade. Estudos clínicos sobre a eficácia serão aceitos se contribuírem para a compreensão de problemas etnofarmacológicos específicos. A revista aceita artigos de revisão nas áreas acima mencionadas especialmente aqueles que destacam a natureza multidisciplinar da etnofarmacologia. Artigos de opinião são aceitos apenas por convite.

Fator de impacto: 3,014 Thomson Reuters Journal Citation Reports 2012.

Qualis-Capes: Estrato B1 (área de avaliação Medicina II).